

Е.Е. Пахомова<sup>1</sup>, И.О. Смирнова<sup>1</sup>, И.Н. Теличко<sup>2</sup>

## Эффекты плазмы, обогащенной тромбоцитами, в комплексной терапии пациентов, страдающих андрогенетической алопецией

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Кожно-венерологический диспансер № 4, Санкт-Петербург

**Резюме.** Анализируются эффекты плазмы, обогащенной тромбоцитами, в комплексной терапии пациентов, страдающих андрогенетической алопецией. Проведена сравнительная оценка клинической эффективности трех методик лечения андрогенетической алопеции: наружных аппликаций 5% раствора миноксидила, внутрикожных инъекций плазмы, обогащенной тромбоцитами, и сочетания этих методик. Миноксидил наносили на сухую кожу волосистой части головы по 1 мл дважды в день без последующего смывания на протяжении всего периода наблюдения. Курс терапии богатой тромбоцитами плазмы состоял из 4 процедур с интервалом в 4 недели. Клиническую эффективность оценивали по динамике морфометрических показателей роста волос до лечения и через 4 месяца после начала лечения. Установлено, что после комплексной терапии в виде аппликаций миноксидила и инъекций богатой тромбоцитами плазмы плотность волос увеличилась на 32% ( $p=0,00004$ ), диаметр стержней волос – на 26% ( $p=0,00004$ ). При этом доля vellus-волос сократилась на 30% ( $p=0,00082$ ), а доля телогеновых волос – на 39% ( $p=0,00008$ ). Результаты лечения при использовании комплексной терапии существенно превышали клинический эффект плазмы, обогащенной тромбоцитами, и наружных аппликаций 5% раствора миноксидила. Полученные данные дают основания предполагать, что богатая тромбоцитами плазма и миноксидил потенцируют эффекты друг друга, а их комплексное применение представляется перспективным для лечения андрогенетической алопеции.

**Ключевые слова:** андрогенетическая алопеция, интрадермальные инъекции, богатая тромбоцитами плазма, аппликации миноксидила, фототрихограмма, анаген, телоген, vellus.

**Введение.** В настоящее время в комплексном лечении андрогенетической алопеции (АГА) широко используются инъекционные методики. В качестве одной из таких методик предлагается терапия плазмой, обогащенной тромбоцитами (богатая тромбоцитами плазма, БотП), которая сравнительно недавно используется в эстетической медицине и представляет собой простую, минимально инвазивную методику получения аутологичных факторов роста в физиологических концентрациях.

Исследования клинической эффективности БотП в лечении выпадения волос показывают обнадеживающие результаты. Так, по данным J.F. Graco, R. Brandt [7], применение БотП в лечении АГА сопровождается уменьшением выпадения волос и процесса миниатюризации волосяных фолликулов (ВФ). Обработка фолликулярных юнитов БотП непосредственно перед трансплантацией волос приводит к улучшению их роста и увеличению плотности волос [12]. Считают, что эффекты БотП реализуются через усиление экспрессии фактора роста фибробластов-7 (FGF-7) и -катенина (-catenin) [10], улучшение кровоснабжения кожного покрова за счет повышения количества кровеносных сосудов вокруг волосяных фолликулов [4]. Однако исследования, демонстрирующие эффективность БотП в комплексном лечении АГА в сочетании

с традиционными методами терапии заболевания (например, аппликациями раствора миноксидила), в доступной литературе не найдены.

**Цель исследования.** Оценить клиническую эффективность БотП у мужчин, страдающих АГА.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное одноцентровое исследование. Под наблюдением находились 66 мужчин в возрасте от 18 до 53 лет, страдающих АГА I–IV стадии по шкале Норвуда – Гамильтона [8] включительно. У 75% пациентов была диагностирована АГА II или III степени тяжести, которая находилась в стадии прогресса в 84,4% случаев.

Пациенты были разделены случайным образом на 3 группы: основную, сравнения и контрольную, по 22 человека в каждой. Возраст пациентов составил  $30,5 \pm 2,7$ ,  $27,3 \pm 3,5$  и  $31,7 \pm 3,8$  лет соответственно, средняя длительность заболевания –  $3,3 \pm 0,6$  лет, показатели роста волос до лечения между группами не различались. Пациенты основной группы получали аппликации 5% раствора миноксидила в комплексе с инъекциями БотП, пациенты группы сравнения – инъекции БотП, пациенты контрольной группы – аппликации 5% раствора миноксидила.

Для получения БотП от каждого пациента путем венопункции было получено 18 мл крови в 2 пробирки

с антикоагулянтом. В качестве антикоагулянта использовался 3,8% цитрат натрия в соотношении 1:9. Проводили двукратное центрифугирование крови с использованием центрифуги «GT 416» фирмы «Glotech Co., Ltd» (Корея), имеющей горизонтальный ротор и режим «софт-старт». Первое центрифугирование проводили в течение 5 мин на скорости 1800 об/мин, после чего отделяли эритроцитарную массу. Плазма, содержащая лейкоцитарный и тромбоцитарный слои, подвергалась второму центрифугированию на скорости 2500 об/мин в течение 10 мин. В качестве БоТП использовали 2 мл нижней части супернатанта из каждой пробирки, отделение плазмы производили вручную. В качестве активатора применяли официальный раствор хлористого кальция в соотношении 1:20. Поверхность кожи головы обрабатывалась раствором хлоргексидина, местную анестезию не применяли. Полученную БоТП вводили в кожу волосистой части головы путем микроинъекций, интрадермально, приблизительно по 0,15 мл на одну инъекцию. Процедуры проводили 1 раз в 4 недели, курс состоял из 4 процедур. 5% раствор миноксидила использовали по стандартной методике – препарат наносили на сухую кожу головы по 1 мл дважды в день без последующего смывания – на протяжении всего периода наблюдения (4 месяца).

От всех пациентов получено информированное согласие на обследование и лечение. Критериями исключения пациентов из исследования являлись наличие АГА V степени и выше по шкале Норвуда – Гамильтона; наличие гиперандрогении, подтвержденной лабораторно [1]; наличие воспалительных процессов на коже волосистой части головы; применение наружных средств, стимулирующих рост волос, в том числе препаратов, содержащих миноксидил; прием антиандрогенных препаратов, влияющих на обмен стероидных гормонов; наличие эндокринопатий, влияющих на обмен стероидных гормонов; предшествующая трансплантация волос; невыполнение назначений врача; отсутствие контрольных измерений до и после лечения. Для основной группы и группы сравнения в качестве критериев исключения дополнительно рассматривали прием антикоагулянтов или нестероидных противовоспалительных препаратов; прием препаратов, снижающих уровень тромбоцитов; наличие лейкоцитоза или тромбоцитопении в анализах крови; наличие побочных эффектов от лечения; склонность к образованию келоидных рубцов в анамнезе.

Сравнительную оценку клинической эффективности терапии проводили по динамике морфометрических показателей роста волос. Трихологическое исследование выполняли с помощью цифровой видеокамеры «Aramo S» фирмы «Aram HuvivCo., Ltd.» (Корея) и компьютерной программы TrichoSciencePro v1.3RUS. Оценивали плотность волос на см<sup>2</sup>, долю vellusных волос (%), средний диаметр всех волос (мкм), долю телогеновых волос (%), соотношение волос в стадии телогена/анагена. Точки контроля были помечены татуажной меткой и находились в теменной зоне,

приблизительно на 2 см ближе к центру алопеции от границы поредения волос. В области проведения контрольных измерений волосы были подбриты за 48 ч до исследования и перед проведением трихоскопии и фототрихограммы покрашены темной краской для волос, улучшающей контрастность и способствующей более точному подсчету. Измерения проводили до лечения и через 4 месяца после начала лечения.

Всем пациентам проведены анализы крови, исключающие нарушение кроветворения или эндокринопатии: на тиреотропный гормон, тироксин свободный, адренкортикотропный гормон, 17-окипрогестерон, тестостерон общий, глобулин, связывающий половые гормоны, эстрадиол, глюкозу, липидограмму, клинический анализ крови, в результате которого исследуемые показатели не выходили за рамки референтных значений.

Статистическая обработка и визуализация результатов осуществлялась при помощи языка программирования R и библиотек «Coin» и «Ggplot2». В качестве показателя центра распределения применялось среднеарифметическое, так как распределения соответствуют нормальному по критерию Шапиро – Уилка. Устойчивость оценок отражена при помощи доверительных интервалов при  $\gamma=0,95$ . Для проверки связи между номинативными (сгруппированными) данными применялся точный тест Фишера (строгий аналог критерия хи-квадрат для маленьких выборок). Для проверки связи между количественными данными применялся непараметрический парный t-критерий Уилкоксона. Для всех статистических методик рассчитан p-value – вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы (вероятность ошибки первого рода),  $p<0,05$  считалось статистически значимым [2].

**Результаты и их обсуждение.** У пациентов, получающих стандартную терапию 5% раствором миноксидила, показатель плотности волос достоверно ( $p=0,00073$ ) увеличился на 16% (табл., рис. 1а, б). При этом интенсивность выпадения волос также имела некоторую тенденцию к росту (+5%;  $p=0,338$ ).

У пациентов, получавших инъекции БоТП, достоверно увеличилась плотность волос и средний диаметр волос ( $\Delta 11\%$ ;  $p=0,00025$ ;  $\Delta 10\%$ ;  $p=0,00766$  соответственно), напротив, доля vellusных волос достоверно ( $p=0,00959$ ) снизилась на 14% (см. табл., рис. 2а, б).

У пациентов, получавших комплексную терапию – аппликации 5% раствора миноксидила и инъекции БоТП, – изменения касались всех показателей роста волос. Так, плотность волос увеличилась на 32% ( $p=0,00004$ ), а интенсивность выпадения волос снизилась на 39% ( $p=0,00008$ ). Средний диаметр стержней волос увеличился на 10 мкм ( $\Delta 26\%$ ,  $p=0,00004$ ), что сочеталось с уменьшением доли vellusных волос ( $\Delta 30\%$ ,  $p=0,00082$ ) (см. табл., рис. 3а, б).

В ходе сравнительного анализа динамики морфометрических показателей роста волос в ходе лечения

Динамика морфометрических параметров у пациентов обследуемых групп

Показатель	Группа					
	основная		сравнения		контрольная	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Плотность волос на см <sup>2</sup>	408,4±43,6	539,6±52,1*	372,3±49	413,3±52,9*	479,3±51,5	554,8±53,5*
Доля vellusных волос, %	51,8±6,3	36,5±7,4*	50,6±7,9	43,3±8,2*	34,4±5,3	35,2±6*
Средний диаметр всех волос, мкм	38,8±4,2	48,8±5,1*	39,5±3,8	43,3±4,5*	39,3±1,9	40±2,9
Доля телогеновых волос, %	50,4±7,3	30,7±7,4*	40,7±7,18	36,3±7,9*	42,8±6,7	44,9±6,9
Соотношение телоген / анаген	1/1,26±1/0,51	1/4,48±1/2,38*	1/2,48±1/1,71	1/2,68±1/1	1/1,62±1/0,41	1/1,58±1/0,48

Примечание: \* – p<0, 05.



Рис. 1. Пациент, получавший стандартную терапию 5% раствором миноксидила: а – до лечения; б – после лечения (увеличение доли телогена). Фототрихограмма. Ув. ×60

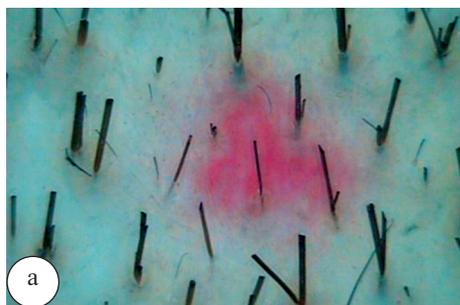


Рис. 2. Пациент, получавший инъекции БотП: а – до лечения; б – после лечения. Фототрихограмма. Ув. ×60



Рис. 3. Пациент, получавший комплексную терапию – аппликации 5% раствора миноксидила и инъекции БотП: а – до лечения; б – после лечения (увеличение количества волос). Фототрихограмма. Ув. ×60

между контрольной группой и группой сравнения статистически значимых различий не выявлено.

Динамика всех показателей клинической эффективности комплексной терапии (основная группа) достоверно ( $p \leq 0,0347$ ) отличалась от таковой в контрольной группе и в отношении практически всех показателей в группе сравнения ( $p \leq 0,00371$ ). Между основной группой и группой сравнения статистическая значимость отсутствовала только по показателю доли vellусных волос ( $p = 0,0588$ ), уменьшение доли которых наблюдалось в равной степени у всех пациентов, получавших лечение БоТП.

Нежелательных явлений на фоне применения 5% раствора миноксидила не отмечено. Пациенты хорошо переносили инъекции БоТП, за исключением некоторой болезненности в местах инъекций у 9% больных. Данные нежелательные явления не являлись поводом для прекращения терапии ни в одном случае.

D.C. Gan, R.D. Sinclair [6] полагают, что АГА является распространенным типом выпадения волос. К 50-летнему возрасту признаки АГА имеются у 50% мужчин и 40% женщин. В качестве стимулятора роста волос для наружной терапии ведущая роль принадлежит средствам, содержащим миноксидил [3]. Миноксидил для наружного применения имеет ряд существенных недостатков: побочные действия, необходимость длительного использования, выраженный симптом отмены, неэффективность в случае резистентности пациента к миноксидилу. Все вышеперечисленное существенно снижает приверженность пациентов лечению, что делает актуальным поиск альтернативных методов лечения АГА.

Одной из перспективных методик лечения АГА может быть терапия БоТП. БоТП используется в восстановительной и реконструктивной медицине, хирургии, стоматологии [5], травматологии, ортопедии [11] начиная с 70-х годов прошлого века из-за ее способности содействовать заживлению [9]. Перспективным представляется и применение БоТП для лечения АГА.

Установлено, что на фоне терапии БоТП достоверно увеличивается количество волос ( $\Delta 11\%$ ;  $p = 0,00025$ ). Также изменяются качественные характеристики состояния стержня волоса в виде увеличения толщины волос ( $\Delta 10\%$ ;  $p = 0,00766$ ) и снижения доли vellусных волос ( $\Delta -14\%$ ;  $p = 0,00959$ ). Эти эффекты могут быть обусловлены стимуляцией пролиферативной активности клеток основных структур ВФ [10, 13]. При этом у пациентов на фоне лечения миноксидилом достоверным было только увеличение плотности волос ( $\Delta 16\%$ ;  $p = 0,00073$ ).

Отличительными эффектами БоТП от миноксидила были тенденции к увеличению диаметра стержней волос и снижению доли vellуса. Отсутствие статистически значимых различий в выраженности выявленных эффектов может быть обусловлено небольшим объемом выборки.

У пациентов, получающих комплексное лечение, значимым изменениям подверглись все показатели роста волос. Так, у пациентов отмечено достоверное

повышение плотности волос, среднего диаметра стержней волос, а также снижение интенсивности выпадения и доли vellусных волос.

Выявлено, что особенностями комплексной терапии, по сравнению с традиционной терапией миноксидилом, являлось увеличение плотности волос в 2 раза ( $\Delta 32$  и 16% соответственно;  $p = 0,0347$ ) и увеличение толщины стержней волос в 13 раз ( $\Delta 26$  и 2% соответственно;  $p = 0,00001$ ), а также снижение доли телогеновых волос почти в 8 раз ( $\Delta -39$  и +5% соответственно;  $p = 0,00003$ ), снижение доли vellусных волос в 16 раз ( $\Delta -30\%$  и +2% соответственно;  $p = 0,0009$ ). Эффекты комплексной терапии превосходили и эффекты монотерапии БоТП по показателям плотности волос в 2,9 раз ( $\Delta 32$  и 11% соответственно;  $p = 0,0001$ ), диаметру стержней волос в 2,6 раза (26 и  $\Delta 10\%$ ;  $p = 0,0020$ ), доле телогеновых волос в 3,5 раза ( $\Delta -39$  и  $-11\%$ ;  $p = 0,0008$ ). Разница в показателе доли vellуса в основной группе имела тенденцию к превышению в 2,1 раза ( $\Delta -30\%$  в основной и  $-14\%$  в группе сравнения;  $p = 0,0588$ ).

**Заключение.** Полученные данные дают основания предполагать, что БоТП и миноксидил потенцируют эффекты друг друга. При этом терапия БоТП имеет малое количество нежелательных явлений, которые не требуют отмены лечения. В связи с высокой эффективностью и безопасностью комплексное применение БоТП и миноксидила представляется перспективным для лечения АГА.

#### Литература

1. Гаджигорова, А.Г. Клиническая трихология / А.Г. Гаджигорова. – М.: Практическая медицина, 2014. – С. 85, 88.
2. Носовский, А.М. Статистика малых выборок в медицинских исследованиях / А.М. Носовский [и др.] // Росс. мед. журн. – 2013. – № 6. – С. 57–60.
3. Blumeyer, A. Evidence-based (S3) guide-line for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. / A. Blumeyer [et al.] // J. Dtsch. Dermatol Ges. – 2011. – № 9. P. 1–57.
4. Cervelli, V. The Effect of Autologous Activated Platelet Rich Plasma Injection on Pattern Hair Loss: Clinical and Histomorphometric Evaluation. / V. Cervelli [et al.] // BioMed Research International. – 2014. – Article ID 760709. – 9 p.
5. Esposito, M. Effectiveness of sinus lift procedures for dental implant rehabilitation: a Cochrane systematic review / M. Esposito // Eur. J. Oral. Implantol. – 2010. – № 3 (1). – P. 7–26.
6. Gan, D.C. Prevalence of male and female pattern hair loss in Maryborough / D.C. Gan, R.D. Sinclair // J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. – 2005. – № 10 (3). – P. 184–189.
7. Greco, J.F. The Effects of Autologous Platelet Rich Plasma and Various Growth Factors on Non-Transplanted Miniaturized Hair / J.F. Greco, R. Brandt. // Hair Transplant Forum International. – 2009. – № 18 (2). – P. 49–50.
8. Gupta, M. Classifications of Patterned Hair Loss: A Review / M. Gupta, V.J. Mysore. // Cutan Aesthet Surg. – 2016. – № 9 (1). – P. 3–12.
9. Kathleen, M. Platelet-Rich Plasma: Support for Its Use in Wound Healing / M. Kathleen [et al.] // Yale J. Biol. Med. – 2010. – № 83 (1). – P. 1–9.
10. Li, Z.J. Autologous platelet-rich plasma: a potential therapeutic tool for promoting hair growth / Z.J. Li [et al.] // Dermatol Surg. – 2012. – № 38 (7). – P. 1040–1046.

11. Sampson, S. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review / S. Sampson, M. Gerhardt, B. Mandelbaum. // Curr Rev Musculoskelet Med. – 2008. – № 1 (3–4). – P. 165–174.
12. Uebel, C.O. The role of platelet plasma growth factors in male pattern baldness surgery / C.O. Uebel [et al.] // Plastic. Reconstr. Surg. – 2006. – № 118 (6). – P. 1458–1460.
13. Yano, K. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis / K. Yano, L.F. Brown // Detmar. Clin. Invest. – 2001. – № 107 (4). – P. 409–417.
- 

E.E. Pakhomova, I.O. Smirnova, I.N. Telichko

### Effects of platelet-rich plasma in the complex therapy of patients with androgenic alopecia

**Abstract.** Features of platelet-rich plasma in the complex therapy in patients with androgenic alopecia are analyzed. A comparative evaluation of the clinical efficacy of the three treatment methods was carried out: topical applications of a 5% solution of minoxidil, intradermal injection of platelet-rich plasma, and combination of these techniques. A solution of minoxidil was applied to the dry skin of the scalp 1 ml twice a day without washing throughout the observation period. The course of treatment consisted of 4 procedures with an interval of 4 weeks. Clinical efficacy was assessed by the dynamics of morphometric indices of hair growth. It was established that after complex therapy in the form of minoxidil applications and injections of plasma rich plasma, the hair density increased by 32% ( $p=0,00004$ ), the diameter of the hair shafts by 26% ( $p=0,00004$ ). At the same time, the share of vellus hair decreased by 30% ( $p=0,00082$ ), and the proportion of telogen hair decreased by 39% ( $p=0,00008$ ). The results of using complex therapy significantly exceeded the clinical effect of platelet-rich plasma and topical applications of a 5% solution of minoxidil. The data obtained allows to suggest that plasma enriched with platelets and minoxidil potentiate each other's effects, and their complex application seems promising for the treatment of androgenic alopecia.

**Key words:** androgenic alopecia, intradermal injections, platelet-rich plasma, minoxidil applications, phototrichogram, anagen, telogen, vellus.

Контактный телефон: +7-921-932-33-41; e-mail: spbciv@mail.ru